



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

NÍCHOLAS CAUÊ DIAS

IMUNOMODULAÇÃO NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito final para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina, orientado pela professora Dr^a Kelly Cristina Rodrigues Simi.

**BRASÍLIA
2020**

Agradecimentos

A Deus, que em meio às dificuldades nunca deixou de olhar por mim e prover ao meu favor, além de nunca me permitir perder o foco e nem a vontade de seguir em frente.

À minha orientadora professora Dr^a Kelly Simi pelos ensinamentos, suporte, pela paciência e principalmente por acreditar e se manter nesse projeto.

À minha mãe Shirley e ao meu pai Joaquim por sempre incentivarem a realização e término o curso.

À minha namorada Jéssyca e ao meu amigo Gabriel que sempre estiveram ao meu lado independente das circunstâncias, oferecendo total apoio e suporte.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) foi primeiramente descrita pelo neurologista alemão Alois Alzheimer no ano de 1906 de forma que a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, sendo prevalentemente comum em pessoas idosas. A DA é a principal causa de demência e perda do controle motor. Os principais achados clínicos dessa doença é a formação de placas neuríticas provenientes do acúmulo de β -amilóide (β A), e emaranhados neurofibrilares pela proteína TAU a partir da hiperfosforilação irregular. A ativação microglial em termos patológicos na DA se dá por oligômeros β A e as fibrilas. Acúmulos de proteínas clivadas de forma errada, alteração nos microtúbulos e morfologia da célula comprometem a integridade do SNC com a estimulação do sistema imunológico e a partir da atividade microglial na manutenção da homeostase, é possível determinar a participação de vários mecanismos que auxiliam na depuração do β A. A cronicidade é o fator relevante para o desenvolvimento de patologias neurodegenerativas.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Imunomodulação; Neuroinflamação; Micróglia; Astrócitos; β -amiloide.

Abstract

AD was first described by the German neurologist Alois Alzheimer in 1906 so that age is the main risk factor for the development of the disease, being prevalently common in elderly people. AD is the leading cause of dementia and loss of motor control. The main clinical findings of this disease are the formation of neurotic plaques from the accumulation of β -amyloid (β A), and neurofibrillary tangles by tau protein from irregular hyperphosphorylation. The microglial activation in pathological terms in AD occurs by β A oligomers and fibrils. Accumulations of cleaved proteins incorrectly, alteration in the microtubules and morphology of the cell compromise the integrity of the CNS with stimulation of the immune system and from the microglial activity in the maintenance of homeostasis, it is possible to determine the participation of several mechanisms that help in the purification of β A. Chronicity is the relevant factor for the development of neurodegenerative pathologies.

Keywords: Alzheimer's disease; Immunomodulation; Neuroinflammation; Microglia; Astrocytes; β -amyloid.

1. Introdução

As doenças neurodegenerativas são um grupo de patologias associadas ao comprometimento do sistema nervoso, tendo ação específica nos neurônios, unidade funcional desse sistema, responsável pela transmissão do impulso nervoso, sendo crucial para o controle fisiológico do corpo humano. Por característica, os neurônios transmitem o impulso nervoso e coordena a atividade do organismo, sendo assim, uma vez que sua atividade é comprometida, as consequências são refletidas na função neurológicas de forma progressiva e permanente, onde a patologia de maior prevalência é a Doença de Alzheimer (DA) (KOLARIK, 2016).

A DA foi primeiramente descrita pelo neurologista alemão Alois Alzheimer no ano de 1906 e pode se apresentar de duas formas, a DA de início precoce (DAIP), com manifestação antes dos sessenta anos, e a de início tardio (DAIT), com manifestações clínicas após a mesma idade. Nesse mesmo sentido, a idade é principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, sendo prevalentemente comum em pessoas idosas. A DA é a principal causa de demência e perda do controle motor, além de promover a completa dependência do acometido. As estimativas em relação ao aumento da população idosa em termos globais comprovam o principal fator para que a DA seja considerada uma questão de saúde pública no mundo (SERENIKI; *et al.*, 2012).

Muitas hipóteses foram criadas em busca de determinar os fatores que influenciam a origem e principalmente a progressão da Doença de Alzheimer, sendo os mais citados os dietéticos, genéticos e imunológicos. Embora seja de conhecimento comum que todos esses fatores atuam juntos para o desenvolvimento da doença, os sintomas são os mesmos independente da forma como se apresenta, variando basicamente na velocidade como se manifestam. Os sintomas mais conhecidos são a perda da memória recente (comum na fase inicial da doença), declínio progressivo do raciocínio, compreensão, capacidade de realizar cálculos, linguagem, comunicação, julgamento e distúrbios comportamentais de humor, como agressividade, depressão e alucinações (ENGELHARDT, 2012).

A sintomatologia da doença de Alzheimer possui relação direta com as regiões cerebrais afetadas, embora a etiologia ainda seja desconhecida. O córtex cerebral é uma das partes mais prejudicadas e está relacionado com a capacidade de aprendizado e linguagem; o hipocampo é responsável pela consolidação da memória, além de ter um papel ativo no controle do comportamento e emoções; e por fim, o córtex entorrinal, área conectada ao hipocampo, tem participação na formação de alguns tipos de memória, além de acumular uma proteína responsável pela degeneração neuronal em cenários patológicos (SERENIKI; *et al.*, 2012).

As hipóteses para a etiologia da doença estão relacionadas com a histologia do tecido nervoso nas regiões críticas para o desenvolvimento da doença, onde no cérebro de pacientes

acometidos é observado no exame *post-mortem* a formação de emaranhados neurofibrilares que surgem de filamentos helicoidais pareados (FHP), sendo consequência de uma hiperfosforilação irregular da proteína TAU, e placas senis a partir da clivagem anormal da Proteína Precursora Amiloide (APP), associado diretamente à mutações nos genes das presenilinas 1 e 2 (PSEN 1 e 2). Além disso, a isoforma quatro do gene da Apolipoproteína E (APOE) diminui captação de lipoproteína de baixa densidade (LDL – *Low Density Lipoprotein*), possuindo maior afinidade com lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL – *Very Low Density Lipoprotein*), como consequência há o comprometimento da homeostase vascular, aumentando o risco de acidentes vasculares cerebrais, estando conectado também com a hiperfosforilação anômala da proteína tau (HUANG; MUCKE, 2012).

Normalmente os estudos inclinam para que a Doença de Alzheimer ocasiona alterações vasculares, porém, algumas teorias indicam que na verdade ocorre o efeito contrário, onde alterações vasculares causam a DA, essa hipótese é sustentada principalmente pela associação entre a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e a DA, onde a resistência insulínica está ligada ao acúmulo de β -amiloide (β A), por conta da inibição competitiva da enzima degradante de insulina, que também participa da degradação do β A. Esses efeitos ocasionam alteração também no metabolismo energético das mitocôndrias, metabolismo este regulado também pela isoforma APOE4, sendo estes dois fatores predisponentes à fosforilação da proteína tau (LOPES; *et al.*, 2007).

Todos esses fatores genéticos, metabólicos e fisiológicos desencadeiam no sistema nervoso central (SNC) uma inflamação estimulada pela micróglia e astrócitos, células responsáveis pela manutenção do ambiente saudável nesse sistema. Acúmulos de proteínas clivadas de forma errada, alteração nos microtúbulos e morfologia da célula, além de alterações vasculares comprometem a integridade do SNC com a estimulação do sistema imunológico, por meio das cascatas do sistema complemento, secreção de citocinas pró-inflamatórias e até mesmo ativação de vias apoptóticas (HUANG; MUCKE, 2012).

O presente trabalho tem por objetivo revisar a imunomodulação na progressão da Doença de Alzheimer, além de apontar possíveis alvos moleculares para o tratamento da doença.

2. Metodologia

O presente estudo refere-se à uma revisão narrativa realizada no período de agosto de 2019 a julho de 2020, sobre a imunomodulação na progressão da Doença de Alzheimer.

As bases de dados utilizadas para a busca de artigos foram PubMed/Medline, Scielo, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e repositório CAPES, por meio das palavras-chave: Doença de Alzheimer; Fisiopatologia; Imunomodulação; Sistema imunológico; Neuroinflamação; Marcadores imunológicos; Imunoterapia; Imunodiagnóstico; Citocinas; Quimiocinas; Micróglia e Astrócitos nos idiomas português, inglês e espanhol, combinadas entre si.

Os artigos utilizados na pesquisa possuem como critério: publicação com no máximo dez anos posterior ao início da pesquisa, salvo poucos artigos considerados essenciais para referência; ser escrito nas linguagens especificadas no segundo parágrafo; possuir originalidade; estar associado com os objetivos de elucidar a imunomodulação na Doença de Alzheimer. Publicações que não atendem a esses critérios foram descartadas.

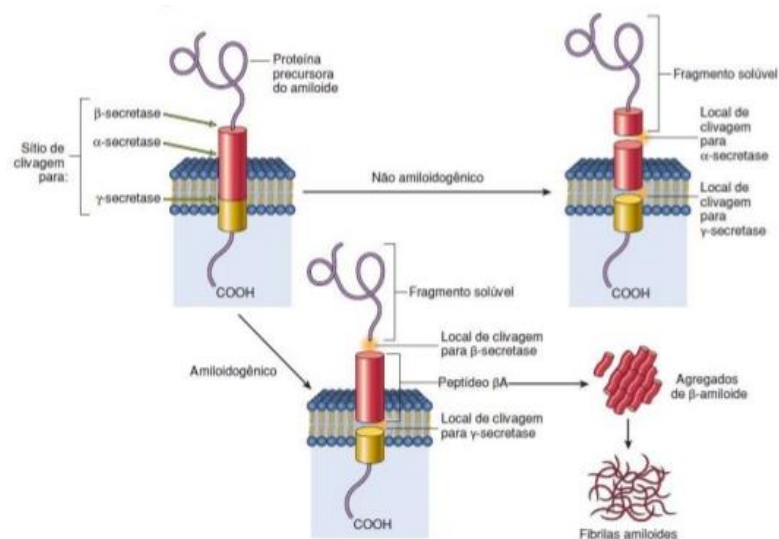
1. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

1.1 Proteína β -amiloide

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença multifatorial, englobando fatores bioquímicos, genéticos e imunológicos. O principal achado clínico dessa doença é a formação de placas neuríticas provenientes do acúmulo de β -amiloide (β A), resultante da clivagem anormal da proteína precursora amiloide (APP). A APP é uma proteína transmembrana presente em células sanguíneas, epiteliais e no sistema nervoso central, onde sua atuação, embora desconhecido todos os mecanismos fisiológicos, se faz relevante no processo sináptico e de neuroplasticidade, porém, é destacada pela produção da proteína β A, tido como o principal fator patogênico da Doença de Alzheimer (KUMAR, *et al.*, 2012).

Nesse processo fisiológico três enzimas participam da clivagem da APP, constituindo duas vias: não amiloidogênica e amiloidogênica. A enzima α -secretase cliva a APP em um sítio localizado dentro da sequência β A, formando um fragmento solúvel sem associação com a patologia (via não amiloidogênica). Em contrapartida a enzima β -secretase, cliva a APP no sítio N-terminal da sequência β A, formando a principal proteína associada à patologia, ocasionando a formação de oligômeros e fibrilas com potencial neurotóxico (via amiloidogênica). Já a enzima γ -secretase, participa das duas vias e é responsável pela clivagem da APP na região N-terminal do domínio transmembrana e é determinante para o tamanho do fragmento β A na via amiloidogênica, formando dois fragmentos com diferentes potenciais neurotóxicos: β A40 (menor potencial) e β A42 (maior potencial) (figura 1) (SELKOE; HARDY, 2016).

Figura 1: Clivagem da proteína precursora amiloide (APP).



Fonte: Cotrans, 2008.

De acordo com Zuroff o fator determinante para a clivagem irregular da APP ainda é desconhecido, embora estudos apontem para a atuação de dois genes relacionados às presenilinas - família de proteínas determinantes para a atuação da enzima γ -secretase - o PSEN1 presente no cromossomo 14 e o PSEN2 no cromossomo 1. Segundo Wolfe e Yankner (2016) a hipótese principal destaca que mutações nesses genes estão associados à variação de tamanho da proteína β A, onde existem mais de cem mutações associadas a esses genes e a maioria está associada diretamente ao desenvolvimento da DA. Nesse mesmo raciocínio, as mutações no gene PSEN1 proporcionam a maior formação de β A, principalmente por reduzir a atividade das carboxipeptidases, enquanto as mutações no gene PSEN2 são responsáveis pela formação de β A42 (ZUROFF *et al.*, 2017).

As carboxipeptidases são enzimas que hidrolisam proteínas apenas na região carboxila, e atuam normalmente liberando um aminoácido ou mais. A clivagem da γ -secretase primeiramente forma fragmentos com 48 e 49 aminoácidos, a partir disso, a carboxpeptidase hidrolisa esses peptídeos numa combinação de 3 aminoácidos por vez, formando o β A42 após duas clivagens e o β A40 após três. As mutações no gene PSEN2 facilitam a formação de peptídeos de 48 aminoácidos e por consequência a formação de β A42. Os monômeros de β A são normalmente degradados e inicialmente não são tóxicos, porém, os fragmentos com 42 aminoácidos possuem facilidade de formar oligômeros e fibrilas, causando a formação de placas neuríticas com potencial neurotóxico (WOLFE; YANKNER, 2016).

Outra hipótese destaca a atuação da proteína CDK5 (Quinase-5 Dependente de Ciclina), que em sua atividade normal desempenha um papel importante para o desenvolvimento do sistema nervoso, onde atua fosforilando diversas proteínas que estão envolvidas nos processos de neurotransmissão, sinapse, migração e diferenciação de células do SNC, aprendizagem e gliogênese. Diferentemente das outras proteínas que pertencem à essa família que são ativadas por ciclinas e participam do ciclo celular, a CDK5 está presente em neurônios pós-mitóticos e sua atividade é mediada pelo aumento nas concentrações de cálcio(Ca^{2+}), onde diversos fatores são responsáveis pela alta liberação deste íon, por exemplo, estresse, excitação celular e sinalização apoptótica. O influxo aumentado de cálcio proporciona a atividade das calpaínas, responsáveis pela clivagem de dois ativadores da CDK5, o p35 e p39 em p10 para ambos, e p25 e p29, respectivamente. Após a ativação da CDK5, destacam-se dois complexos: CDK5/p35 com papel neuroprotetor e regulação normal da atividade da CDK5; e CDK5/p25 que além de mais estável e duradouro, proporciona uma hiperatividade dessa proteína ocasionando uma hiperfosforilação descontrolada nos substratos da CDK5 (TSAI; *et al.*, 2003).

Alguns dos substratos da CDK5 está intimamente relacionado ao desenvolvimento e progressão da Doença de Alzheimer. O exemplo mais importante é a APP, onde um estudo evidenciou que a hiperexpressão p25 é capaz de fosforilar a APP no sítio treonina 688,

ocasionando um transtorno no tráfego endocítico desta proteína, facilitando a clivagem pela β -secretase, formando peptídeos β A. Além desse importante substrato, a CDK5 ainda é capaz de fosforilar a PSEN1, conturbando a atividade da γ -secretase, bem como hiperfosforilar a proteína TAU (SU; TSAI, 2011).

No SNC, a relação entre o acúmulo de oligômeros de β A e o metabolismo disfuncional da APP, é processada pelo mecanismo de feedback positivo, ou seja, quanto maior o acúmulo, maior a disfunção da clivagem. Assim como o estresse celular causado pela hiperatividade da CDK5 proporciona efeitos fisiológicos responsáveis por ativar ainda mais a proteína. Esses fatores atuam concomitantemente fazendo com que a neurotoxicidade seja crônica e progressiva, cursando para a perda de sinapses, morte neuronal e consequente disfunção do SNC, bem como causar ativação das células da glia e astrócitos, desencadeando a neuroinflamação (TSAI; et al., 2003).

1.2 Proteína Tau

A tau é uma proteína associada a formação de microtúbulos codificada pelo gene MAP (*Microtubule-Associated Protein*) localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q21), presente abundantemente nos neurônios e micróglia, sendo menos comum nos astrócitos e oligodendrócitos. Sua principal função é desempenhada no neurônio, onde na região axonal é responsável pelo ordenamento dos microtúbulos em uma única direção, além de participar do transporte de proteínas e organelas importantes para o processo sináptico, enquanto nos dendritos é agregada juntamente à tubulina, organizando os microtúbulos em várias direções, promovendo sua estabilização e regulação dinâmica (KUMAR, et al., 2012).

No desenvolvimento embrionário a TAU fetal se apresenta hiperfosforilada, justamente por conta do desenvolvimento do SNC e as alterações morfológicas das células desse sistema por vias normais. Em condições normais, a tau no adulto se apresenta em formato desdobrado e solúvel, possuindo seis isoformas não patológicas que se diferenciam por *splicing*, variando na quantidade de aminoácidos e repetições para receptores de ligação à tubulina – entre 3 e 4 repetições (3R e 4R respectivamente). Embora estudos não relacionem diretamente a tau ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer, sua hiperfosforilação é responsável pela formação de agregados que interferem na homeostase neuronal por meio de bloqueio no tráfego axonal e desintegração dos microtúbulos, provocando perda de morfologia celular e morte neuronal (SIMIC; et al., 2016).

Em condições anormais, a tau pode ter alterações através de mutações genéticas ou mudança de conformação ocasionada pela hiperfosforilação irregular da proteína, sendo que o mecanismo regulatório do padrão de fosforilação da proteína tau é mediado por proteínas quinases e fosfatases. A proteína TAU possui cerca de oitenta e cinco sítios potenciais para fosforilação, onde mais de vinte proteínas quinase participam desse processo, dentre essas,

destacam-se a já citada CDK5 e a GSK-3 β . Segundo Tsai e colaboradores (2003) a CDK5 tem a GSK-3 β como substrato, sendo capaz de fosforilar com regulação positiva, enquanto a fosfatase A2 (PP-A2) é responsável pela regulação negativa (SIMIC; *et al.*, 2016).

A GSK-3 β possui níveis normais em cérebros sem patologias associadas, porém, é abundantemente encontrada onde há emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas, pois esta responde facilmente a estímulos pró-apoptóticos, como choque térmico, glutamato, H₂O₂ e principalmente à exposição ao β A no hipocampo, bem como interage com a caspase-3, iniciando a cascata apoptótica. A GSK-3 β demonstra um grande potencial de fosforilação nos sítios que anormalmente são fosforilados na proteína TAU, porém, o aumento da proteína é diretamente proporcional ao acúmulo de β A, sustentando a hipótese de que a taupatia ocorrida na DA é proveniente da desregulação fisiológica proporcionada pelo acúmulo de β A, bem como sustenta a hipótese de comprometimento da atividade colinérgica através da inibição da enzima piruvato desidrogenase (PDH) e consequente diminuição da acetilcolina, associada ao déficit cognitivo (HERNÁNDEZ; *et al.*, 2013).

Embora estudos apontem que a deposição de agregados da TAU ocorram após o acúmulo de β A, é fato que a formação dos emaranhados neurofibrilares e o surgimento da taupatia contribui ativamente para a neurotoxicidade no SNC, comprometendo a atividade neuronal e desregulação da homeostase. Levando em consideração esses fatores, a hiperfosforilação da TAU e a formação de seus agregados desencadeia cascatas imunológicas que promovem a neuroinflamação crônica e que estão intimamente relacionadas à progressão da doença, despertando a atividade da micróglia e dos astrócitos (HOOPER; 2008).

2. Imunomodulação na progressão da Doença de Alzheimer

Como já citado, os estudos em relação à DA demonstram que a etiologia da doença tem causa multifatorial. Segundo Cai e colaboradores (2014), a formação de placas neuríticas a partir do acúmulo de β A precede a hiperfosforilação da TAU e a formação de emaranhados neurofibrilares, porém, ambos os fatores possuem potencial neurotóxico, além de estimular a secreção de citocinas pró-inflamatórias, desencadeando inflamação no tecido cerebral. Nesse raciocínio, a neuroinflamação se trata de um conjunto de processos complexos com potencial de proporcionar ao SNC efeitos benéficos e maléficos, dependendo da cascata de ativação e as células envolvidas, por exemplo, a neuroinflamação de caráter agudo possui um papel reparador e protetor, pois estimula a fagocitose de restos celulares e resíduos diversos a fim de minimizar possíveis lesões, enquanto a ativação caráter crônico promove uma resposta duradoura, com constante liberação de mediadores pró-inflamatórios que proporcionam danos celulares, toxicidade, produção demasiada de espécies reativas de oxigênio (ERO's) e nitrogênio (ERN's), além da perda de homeostase e morte neuronal (WANG, 2019).

2.1 Micróglia

A micróglia é a principal célula de defesa atuante no cérebro e atualmente é o tipo celular mais estudado e relacionado à imunomodulação na progressão da DA. A micróglia tem origem no saco vitelino, passando por processos de diferenciação mediada por PU.1 e IRF8 (Fator Regulador de Interferon 8 - *Interferon Regulatory Factor 8*), e sobrevivência através da sinalização do receptor CSF1 (Fator Estimulador de Colônias 1 - *Colony Stimulating Factor 1*), de forma que na fase adulta compreende de 0,5 a 16% das células cerebrais não neuronais (SARLUS; HENEKA, 2017). A micróglia é uma célula com alta capacidade de movimentação, sendo assim a principal célula responsável pela manutenção da homeostase a partir de suas ramificações com receptores específicos que possibilita o reconhecimento e resposta imediata, assim como pela maturação cerebral, além de ser a principal célula fagocítica do cérebro, podendo atuar como célula apresentadora de antígeno e induzir cascatas inflamatórias (WANG, 2019).

As células microgliais apresentam três morfologias diferentes, possuindo função específica para cada uma: micróglia ameboide, responsável pela movimentação e fagocitose; micróglia ramificada atuando na manutenção da homeostase; e a micróglia ativada responsável pelas respostas de caráter inflamatório a partir da secreção de moléculas imunes e recrutamento de células de defesa (WANG, 2019).

Levando em consideração exclusivamente o papel inflamatório da micróglia ativada, é possível separá-la de duas formas de acordo as citocinas secretadas, sendo a M1 para desempenhar o papel pró-inflamatório, e M2 anti-inflamatório, porém, além desses dois tipos não possuem uma definição específica, ainda é levando em consideração apenas os fatores de caráter inflamatório, os quais não possuem os mecanismos completamente elucidados (CALSOLARO; EDISON, 2016). Estudos recentes apontam que a resposta inflamatória abrange um amplo espectro de cascatas, não possuindo citocinas exclusivamente pró-inflamatórias e nem anti-inflamatórias. Por fim, o tipo M2 possui três subtipos ainda não esclarecidos: M2a, M2b e M2c (SARLUS; HENEKA, 2017). O principal fator de ativação microglial em termos patológicos na DA são os oligômeros β A e as fibrilas. A partir da atividade microglial na manutenção da homeostase, é possível determinar a participação de vários mecanismos que auxiliam na depuração do β A, e outros mecanismos que desencadeiam falhas nesse processo, sendo por mutações ou por simples ativação, facilitando a deposição ou dificultando a depuração (ZUROFF; *et al.*, 2017).

A família de receptores sequestradores (*scavenger receptor* - SR) possui participação direta na depuração e na deposição de placas amiloides, onde estes atuam na endocitose de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas, além de possuir diversos ligantes, incluindo o β A. Essa família de receptores é dividida em três classes: A, B e C; onde foi demonstrado *in vivo* que altos níveis de SR-A aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, além de

diminuir a depuração de β A; por sua vez, o SR-B do tipo 1, também conhecido como CD36 - bastante estudado e associado à diversas patologias ligadas ao metabolismo deficiente de lipídios e distúrbio vasculares - também desempenha um papel importante em efeitos prejudiciais da inflamação, além de reduzir a resposta dos macrófagos e a depuração de β A, causando ainda estresse oxidativo e angiopatia amiloide; Já o SR-C demonstrou ser um mecanismo importante a favor da depuração, onde embora sem muitos detalhes, foi demonstrado imunohistoquimicamente *in vitro* e *in vivo* que está envolvido na fagocitose e depuração de β A (CAI; HUSSAIN; YAN, 2014).

Segundo Sarlus e Heneka (2017), o peptídeo β A pode ser reconhecido pela micróglia por diversos outros receptores, com destaque para o RRP (Receptor de Reconhecimento de Padrão) e suas duas variantes PAMP (Padrão Molecular Associado a Patógenos) e DAMP (Padrão Molecular Associado a Danos) (FAKHOURY, 2018). A interação entre esses receptores e o β A oligomérico ocasiona a ativação microglial, iniciando uma cascata de maior expressão de CD68 (glicoproteína associada à fagocitose), porém, há um efeito controverso, onde além de ocorrer a diminuição das ramificações da micróglia, houve uma maior expressão de citocinas que comprometem a capacidade fagocítica, como IL-1 β e TNF- α , assim como a não expressão de citocinas que induzem a fagocitose, como IL-1 α e IL-1R α , deixando uma incógnita em relação ao papel desses receptores no que diz respeito aos efeitos na DA (FILIPELLO *et al.*, 2018).

O TREM2 (Receptor de Desencadeamento Expresso em Células Mieloides 2 - *Triggering Receptor Expressed on Mieloid Cells 2*) é atualmente um dos principais alvos de estudo relacionado à Doença de Alzheimer. O TREM2 é uma proteína transmembranar altamente expressa nas células microgliais, sendo responsável pela regulação da imunidade inata no SNC a partir do reconhecimento de diversas moléculas, com destaque para membranas fosfolipídicas, produtos bacterianos, detritos celulares, células apoptóticas, lipoproteínas e β A. Sua função inclui, mas não se limita à fagocitose e quimiotaxia, visto que também é importante para a sobrevivência e proliferação microglial (ZHONG, *et al.* 2019).

Inicialmente o TREM2 desempenha um papel neuroprotetor contra a DA, pois além de ser um receptor responsável pela indução da resposta anti-inflamatória, ainda proporciona a migração da micróglia para se instalar ao redor das placas amiloides, além de induzir a fagocitose das fibrilas β A, dificultar a formação dos agregados oligoméricos e impedir a distrofia axonal. Atualmente os estudos apontam que mutações na codificação do TREM2 promovem a perda da função microglial e diminuição da capacidade fagocítica, de forma que a mutação mais associada à DA é a R47H. A partir do estímulo do TREM2, ocorre a interação com a DAP12, de forma que se inicie cascata em prol da atividade fagocítica, sendo que na mutação R47H, essa interação é prejudicada, diminuindo a fagocitose. A codificação anômala a partir de mutação ou deficiência do gene codificador do TREM2 ou DAP12 promove outras

doenças neurodegenerativas, como Parkinson, doenças fronto-temporais e Esclerose Lateral Amiotrófica. A síndrome de Nasu-Hakola, embora extremamente rara e grave, está associada diretamente com a interação TREM2/DAP12 e se faz proveniente da deficiência homozigótica dos alelos codificadores do DAP12, gerando consequências na ativação microglial e diferenciação dos macrófagos no SNC (HANSEN; HANSON; SHENG, 2018).

As associações que se mostram mais relevantes em relação à mutação R47H no TREM2 são a diminuição da capacidade fagocítica e a diminuição de secreção de mediadores inflamatórios, porém, estes achados se apresentam baixos em relação até mesmo com outros receptores, sugerindo que a associação de alterações no TREM2 com a DA não seja por mecanismo inflamatório. A micróglia normalmente tem a capacidade de se acumular ao redor das placas amiloides limitando o seu crescimento e toxicidade, além de compactar esses agregados, porém, estudos apontam que alterações no TREM2 impedem a migração e o recrutamento dessas células, dificultando a formação do cerco às placas amiloides. Para mais, a dificuldade da formação de cerco ainda propicia a fuga de fibrilas, permitindo que acessem o parênquima cerebral, promovendo a distrofia axonal, morte neuronal e aumento da neurotoxicidade (CONDELLO; YUAN; GRUNTZENDLER, 2019).

A neuroinflamação ainda está associada diretamente com alterações no dobramento de proteínas, alterações vasculares e perturbação na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE). Após sua ativação por mediadores crônicos, a micróglia pode aumentar o estresse oxidativo, clivagem irregular de proteínas, causar comprometimento da homeostase tecidual e proporcionar distúrbios na BHE, fatores esses que de forma conjunta, determinam uma participação indireta da micróglia no que diz respeito à depuração do peptídeo β A, além de causar perturbação no transporte de proteínas. Um exemplo claro é a atividade do receptor LPR-1 (Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade relacionado à Proteína 1) presente em capilares vasculares cerebrais e neurônios, é uma proteína responsável pelo transporte de colesterol e proteínas através da BHE, atuando como sinalizador e depurador. Essa proteína é responsável por depurar o β A do cérebro para a periferia ou corrente sanguínea, porém, efeitos neurotóxicos podem oxidar esse receptor de forma que prejudique sua ação e aumenta a deposição dos peptídeos amiloidais, assim como a neuroinflamação regula esse receptor de forma negativa, impede seu papel na depuração (STROOPER; KARRAN, 2015). Segundo Strooper e Cai, o RAGE (Receptor de Produtos Finais da Glicação Avançada - *Receptor for Advanced Glycation Endproducts*), parte da superfamília multiligante de imunoglobulinas, está presente em células nervosas não neuronais e células da musculatura lisa. Ao contrário do LPR-1, esse receptor é regulado positivamente pela neuroinflamação a partir do Fator Nuclear Kappa B (NFkB) e é responsável pela passagem de β A do sangue para o cérebro através da BHE. Ambos os receptores são

ativados a partir de danos vasculares e neurotoxicidade, sustentando a hipótese de que a DA pode ser uma causa do comprometimento vascular (MOSQUERA; 2010).

2.2 Astrócitos

Os astrócitos são as células mais abundantes no cérebro e se dividem de acordo com a localização anatômica para proporcionar a manutenção cerebral, se fazendo presente na região da substância branca, substância cinzenta, perivascular e glial radial. Os astrócitos são responsáveis pela nutrição neuronal e manutenção da homeostase cerebral, função essa que desempenha por diversos mecanismos, como pela manutenção da BHE, o acoplamento neurovascular, produção de antioxidantes, controle do pH e principalmente na liberação do gliotransmissor glutamato através da mobilização da cálcio iônico, além de atuar na captação de GABA e glutamato, e desempenhar um papel imunológico através do recrutamento de células de defesa pela liberação de citocinas (CHUN; LEE, 2018).

Embora a participação dos astrócitos no desenvolvimento da DA não tenha sido completamente elucidado e as evidências sugerirem um envolvimento limitado em relação à micrógliia, ainda assim se faz importante principalmente relacionado à atuação do glutamato e o sistema de aquaporinas. Os astrócitos participam ativamente da fisiologia do glutamato transportando grande parte da molécula presente na região extracelular através de transportadores específicos, como a família dos Transportadores de Aminoácidos Excitatórios (EAAT) que possuem cinco subtipos, do EAAT1 ao EAAT5, sendo o EAAT2 o mais expresso nos astrócitos, também conhecido como Transportador de Glutamato 1 (GLT-1). Por sua vez, as aquaporinas fazem parte de uma família de proteínas responsáveis pela drenagem de água em diversos tecidos do corpo humano, sendo a aquaporina 4 (AQP4) a proteína mais expressa na membrana dos astrócitos e responsável por desempenhar essa função no tecido cerebral (ASSEFA; GEBRE; ALTAYE, 2018).

O glutamato é o aminoácido mais abundante no SNC, formando o sistema glutamatérgico e atuando principalmente na excitabilidade neuronal e modulação da função sináptica. O aminoácido ainda participa do ciclo glutamato-glutamina, onde os astrócitos captam o glutamato através do GLT1 para reciclar e formar a glutamina, para assim disponibilizar para os neurônios, que incapazes de produzir GABA ou glutamato, utilizam a glutamina como precursora para a síntese desses neurotransmissores (RODRÍGUEZ et al, 2016). Além de agir como neurotransmissor excitatório, o glutamato ainda se liga ao receptor NMDA (N-metil D-Aspartato) em uma de suas funções no sistema glutamatérgico, sendo essa interação importante para as funções cognitivas, como aprendizagem e memória. Os astrócitos além de responsáveis pelo controle da quantidade de glutamato, também desempenham o papel de controlar as taxas do neurotransmissor GABA, através da GAD67, responsável por

descarboxilar o glutamato e formar o GABA e a enzima GABA-T responsável por degradar o neurotransmissor (ASSEFA; GEBRE; ALTAYE, 2018).

Quando os astrócitos são ativados por citocinas ou outras causas, ocorre um fenômeno chamado reatividade astrocítica ou astrogliose, destacando dois subtipos: astrócitos reativos A1 e A2 (CHUN; LEE, 2018). O subtipo mais relevante é o A1, resposta induzida pela ação microglial através da liberação de citocinas pró-inflamatórias. A astrogliose é um fenômeno inteiramente patológico, estando presente em diversos distúrbios neurodegenerativos e o principal fator associado patologicamente é a alteração morfológica e consequentemente funcional dos astrócitos. Além disso, a astrogliose é alimentada por feedback positivo, assim como a disfunção microglial, de forma que quanto maior a estimulação, maior a reatividade, cursando inteiramente para um quadro de cronicidade (ASSEFA; GEBRE; ALTAYE, 2018).

Com a reatividade, os astrócitos desempenham um papel neuroprotetor, porém, o subtipo A1 promove reflexos exclusivamente patológicos, promovendo por exemplo, a diminuição da captação do glutamato, desregulação iônica, aumento dos níveis de GABA e glutamato extracelular, perda de homeostase e secreção de mediadores pró-inflamatórios. Além disso, a reatividade é responsável pela maior expressão de algumas proteínas estruturais, como a GFAP (Proteína Ácido Fibrilar Glial) presente no citoesqueleto dos astrócitos e em cenários patológicos é responsável por formar a cicatriz astrogliar em torno das lesões (VERKHRATSKY; et al., 2019)

Os receptores NMDA são os principais receptores que interagem com o glutamato no cérebro e possui função de destaque na cognição, memória, plasticidade neural e neurotoxicidade. A partir da disfunção dos astrócitos proporcionada pela reatividade, ocorre a desestabilização do microambiente, onde os receptores NMDA são superestimulados, ocasionando o aumento no fluxo de cálcio e sódio para dentro da célula, enquanto o potássio é mandado para fora, causando distúrbio na homeostase, produção de radicais livres e ativação de proteases, promovendo a perda sináptica e morte neuronal (CHUN; LEE, 2018). É descrito que esses receptores participam do processo normal de envelhecimento, onde sua expressão é reduzida, promovendo o declínio cognitivo da memória. Concomitantemente à superestimulação dos receptores NMDA, ocorre a diminuição da expressão de GLT1 – principalmente em torno de placas amiloides - e consequente redução na captação de glutamato extracelular, de forma que essa baixa captação também pode ser explicada pela competição entre β A e glutamato pelos receptores. A redução da atividade dos receptores GLT1 e o aumento da estimulação dos receptores NMDA promovem diretamente neurotoxicidade (ASSEFA; GEBRE; ALTAYE, 2018).

A família de proteínas das aquaporinas são responsáveis pelo controle e equilíbrio da água no cérebro. Essa família possui treze tipos de proteínas de membrana que fazem a regulação da homeostase da água em diversos tecidos, de forma que no tecido nervoso se destaca a

Aquaporina 4 (AQP4). Atuando na drenagem linfática no cérebro e plasticidade sináptica, a AQP4 está também pode secretar fatores pró-inflamatórios, atuar na captação de potássio, além de estar associada a doenças vasculares e migração dos astrócitos. A AQP4 ainda interage com o β A, sendo responsável por sua depuração através da drenagem linfática, de forma que alguns estudos apontam que cérebros de camundongos deficientes de AQP4, embora diminua a ativação dos astrócitos, facilita a deposição de β A, essa hipótese é sustentada que como reação inicial ao acúmulo de β A, ocorre uma maior expressão de AQP4 no cérebro, porém, a neurotoxicidade regula negativamente essa expressão, proporcionando a deposição de BA (ASSEFA; GEBRE; ALTAYE, 2018).

A idade como sempre é destacada como fator determinante para o desenvolvimento da DA, de forma que com o envelhecimento a expressão de GFAP é aumentada, causando uma resposta prejudicial, associando os astrócitos ao tecido fibroso em torno da lesão, ocasionando a cicatrização da glia. Além desses efeitos, a idade ainda reduz a sinalização de cálcio iônico e APQ4, com consequente redução da drenagem linfática e por consequência maior deposição do β A, aumentando a neurotoxicidade e nutrindo por feedback positivo a astrogliose e ativação microglial, ocasionando efeitos prejudiciais crônicos, comprometendo a homeostase, sustentação e equilíbrio da barreira hematoencefálica (STROOPER; KARRAN, 2016).

2.3 Citocinas

Citocinas são proteínas secretadas por células com potencial de estimular células vizinhas, afetando seu comportamento e interação, podendo estimular a divisão celular e até mesmo a apoptose. Dentre os tipos de citocinas, destacam-se as interleucinas onde a maioria está associada à regulação do sistema imune, seja ativando ou inibindo; os Fatores de Necrose Tumoral (TNF), com efeito citotóxico sob as células tumorais e caráter pró-inflamatório; as quimiocinas, responsável pela quimiotaxia, migração e ativação de leucócitos; e o Fator de Transformação de Crescimento (TGF), que atua na diferenciação, proliferação e desenvolvimento tecidual (ABBAS, 2017).

A liberação de citocinas proporciona efeitos diferentes de acordo com cada tipo, promovendo uma resposta celular mediante o estímulo, de forma que normalmente são divididas de acordo com o caráter inflamatório. As citocinas que se destacam por mediar respostas pró-inflamatórias são IL-1B, IL-6, IL-18, TNF- α e IFN- γ , enquanto as respostas anti-inflamatórias são mediadas pela IL-4, IL-10 e TGF- β (CALSOLARO; EDISON, 2016). Em diversos estudos, observa-se que alguns genes que codificam essas proteínas têm efeito pleiotrópico, ou seja, é responsável pela manifestação de diferentes fenótipos (MAGALHÃES, *et al.*, 2017).

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) é a principal citocina pró-inflamatória, também responsável por induzir a apoptose em células tumorais. Em cenários patológicos no SNC, a micróglia é responsável pela secreção deste fator, sendo encontrado em abundância na região onde estão as placas amiloides (ABBAS, 2017). O TNF- α é um exemplo de comportamento pleiotrópico, pois manifesta tanto comportamento favorável, quanto prejudicial em cérebros com DA, onde pelo seu efeito, é responsável pela mediação da resposta inflamatória e morte celular, de forma que na DA é constantemente expresso devido à neuroinflamação. Ainda nesse cenário, o TNF- α ainda é responsável pela maior expressão do BACE1, gene que codifica a enzima B-secretase, favorecendo a via amiloidogênica. Em contraponto, alguns estudos evidenciam que a partir do TNF-A, ocorre uma modulação do sistema imunológico de forma que diminua o acúmulo de fibrilas β A e os níveis de APP disponíveis (DOMINGUES, *et. al.*, 2017).

No mesmo sentido do TNF- α em relação à pleiotropia, se destaca o Interferon-gama (IFN- γ), uma citocina responsável pela estimulação dos receptores *toll-like* para modulação da imunidade inata, assim como pela manutenção da sobrevivência de células e mecanismos apoptóticos. Na DA, o (IFN- γ) diminui as placas amiloidais através da ativação da imunidade inata, porém, também é responsável pelo aumento da expressão de BACE1 e estimular a Interleucina-18 (IL-18) que favorece a neurotoxicidade, alimentando por feedback positivo a liberação de IFN- γ . A IL-1 α e IL-1 β possui o mesmo efeito pleiotrópico com reflexo direto na deposição de B (DOMINGUES, *et. al.*, 2017).

Em oposição ao caráter pró-inflamatório, a Interleucina-10 (IL-10) é a principal citocina anti-inflamatória responsável pela modulação da resposta imunológica benéfica e papel neuroprotetor. A IL-10 é secretada pelas células de defesa no cérebro patológico e seu papel protetor se destaca na inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias, regulando negativamente os principais mediadores inflamatórios, como IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ . Estudos ainda apontam que cérebros patológicos de camundongos a atuação da IL-10 inibiu a astrogliose e microgliose, além de reduzir os danos colaterais da inflamação e as concentrações de β A (MAGALHÃES, *et al.*, 2017).

As quimiocinas são reguladoras da inflamação responsáveis pela quimiotaxia, extravasamento e modulação da função leucocitária, proporcionando o recrutamento microglial e astrocítico para o local da inflamação, e por consequência favorecendo o crescimento da inflamação. As quimiocinas são divididas em quatro família de acordo a posição da cisteína a região N terminal: CC, CXC, CX3C e XC, onde C é para cisteína e X para qualquer aminoácido (Câmara, 2019). As principais quimiocinas que se destacam na progressão da DA são: CCL2, altamente produzida pela micróglia e astrócitos e cérebros com DA e é responsável pela microgliose com consequente oligomerização do β A; e a CXCL8,

que atua no recrutamento da micróglia encontrada com níveis elevados no LCR de pacientes com DA (DOMINGUES, *et. al.*, 2017).

Segundo Angelopoulos *et. al.* (2008), pacientes com alguns tipos de demência possuem níveis elevados de IL-1 β , IL-6 e IL-10, de forma que a presença das duas primeiras interleucinas em respostas inflamatórias de caráter crônico indica anormalidade na imunomodulação, achado presente na DA. Algumas citocinas ainda estão associadas com o hiperfosforilação anormal da proteína TAU, como a IL-6, IL-18, TNF- α e INF- γ , além das proteínas CDK5 e GSK3- β . Por fim, a proteína C3 do complemento ajuda na redução da deposição das placas amiloides.

3. Considerações finais

Em virtude do que foi mencionado, conclui-se que de fato a Doença de Alzheimer é uma doença multifatorial, englobando fatores genéticos, bioquímicos e imunológicos. Destaca-se que a atuação do sistema imunológico na DA antecede os agregados β A, assim como os emaranhados de proteína TAU. A ativação da micróglia e reatividade astrocítica são fatores relevantes associados à neuroinflamação e a alimentação desta por feedback positivo favorece a cronicidade.

Embora seja uma área com várias pesquisas em desenvolvimento, o campo das doenças neurodegenerativas se faz cada vez mais necessário ser explorado, visto que possui implicações socioeconômicas e um tratamento irreversível. A cada década a população idosa aumenta no mundo, principalmente nos países europeus, de forma que em breve, uma parte relevante da população mundial será idosa, onde há maior prevalência dessas doenças caracterizadas por causar a indisponibilidade/invalidéz.

Por ser uma patologia crônica, a DA possui progressão lenta e desgastante, sendo que para os cuidadores e parentes próximos acompanham todo o processo, causando dor e sofrimento. Sendo assim, a partir dos estudos e pesquisas citados é possível determinar alvos terapêuticos e possíveis alvos para diagnóstico, a fim de amenizar o sofrimento tanto do acometido, quanto dos seus próximos, assim como diminuir o impacto socioeconômico que se aproxima.

4. Bibliografia

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ANGELOPOULOS, P. *et al.* Cytokines in Alzheimer's disease and vascular dementia. **International Journal of Neuroscience**, v. 118, n. 12, p. 1659–1672, 2008.

ASSEFA, B. T.; GEBRE, A. K.; ALTAYE, B. M. Reactive Astrocytes as Drug Target in Alzheimer's Disease. **BioMed Research International**, 2018.

CAI, Z.; HUSSAIN, M. D.; YAN, L. J. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. **International Journal of Neuroscience**, v. 124, n. 5, p. 307–321, 2014.

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimer's and Dementia**, v. 12, n. 6, p. 719–732, 2016.

CÂMARA, A. B. Neural receptors and alzheimer's disease: A systematic review of the literature on receptor families most associated with the disease, their functions and expression areas. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 68, n. 3, p. 161–176, 2019.

CHUN, H.; LEE, C. J. Reactive astrocytes in Alzheimer's disease: A double-edged sword. **Neuroscience Research**, v. 126, p. 44–52, 2018.

CONDELLO, C.; YUAN, P.; GRUTZENDLER, J. Microglia-Mediated Neuroprotection, TREM2, and Alzheimer's Disease: Evidence From Optical Imaging. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 4, p. 377–387, 2018.

DOMINGUES, C.; CRUZ E SILVA, O. A. B. DA; HENRIQUES, A. G. Impact of Cytokines and Chemokines on Alzheimer's Disease Neuropathological Hallmarks. **Current Alzheimer Research**, v. 14, n. 8, p. 870–882, 2017.

ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica Pathophysiological features of sporadic Alzheimer's disease. **Rev Bras Neurol**, v. 48, n. 4, p. 21–29, 2012.

FAKHOURY, M. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: implications for therapy. **Current Neuropharmacology**, v. 15, p. 508–518, 2017.

FILIPELLO, F. *et al.* The Microglial Innate Immune Receptor TREM2 Is Required for Synapse Elimination and Normal Brain Connectivity. **Immunity**, v. 48, n. 5, p. 979- 991.e8, 2018.

HANSEN, D. V; HANSON, J. E.; SHENG, M. Microglia in Alzheimer's disease. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 2, p. 459–472, 2018.

HENEKA, M. T. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388–405, 2015.

HERNANDEZ, F.; LUCAS, J. J.; AVILA, J. GSK3 and tau: Two convergence points in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 33, n. SUPPL. 1, p. 141–144, 2013.

HOOPER, C.; KILLICK, R.; LOVESTONE, S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 104, n. 6, p. 1433–1439, 2008.

HUANG, Y.; MUCKE, L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1204–1222, 2012.

KOLARIK, M. Polimorfismos genéticos do gene APOE e sua relevância na Doença de Alzheimer. **Repositório Uniceub**, 2016.

KUMAR, V. *et al.* **Patologia: Bases patológicas das doenças**. Ed. 8ª. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

LOPES, C. M. Diabetes mellitus e a doença de alzheimer. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, p. 159-168, 2018.

MAGALHÃES, C. A. *et al.* A doença de Alzheimer e os polimorfismos no gene da citocina IL-10: Há alguma associação? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 9, p. 649–656, 2017.

MOSQUERA, J. A. Papel del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) en la inflamación (Role of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in inflammation). **Invest Clin**. 257-268, 2010.

RODRÍGUEZ-ARELLANO, J. J. *et al.* Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease. **Neuroscience**, v. 323, n. January, p. 170–182, 2016.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**, v. 8, n. 6, p. 595–608, 2016.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 30, n. 1, jan./abr. 2008.

ŠIMIĆ, G. *et al.* Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. **Biomolecules**, v. 6, n. 1, p. 2–28, 2016.

STROOPER, B. DE; KARRAN, E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. **Cell**, v. 164, n. 4, p. 603–615, 2016.

SU, S. C.; TSAI, L.-H. Cyclin-Dependent Kinases in Brain Development and Disease. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 27, n. 1, p. 465–491, 2011.

TSAI, L. H.; LEE, M. S.; CRUZ, J. Cdk5, a therapeutic target for Alzheimer's disease? **Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics**, v. 1697, n. 1–2, p. 137–142, 2004.

VERKHRATSKY, A. *et al.* **Neuroglia in Neurodegenerative Diseases**. v. 1175, 2019.

WANG, S.; COLONNA, M. Microglia in Alzheimer's disease: A target for immunotherapy. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 106, n. 1, p. 219–227, 2019.

WOLFE, M. S.; YANKNER, B. A. Sorting Out Presenilins in Alzheimer's Disease. **Cell**, v. 166, n. 1, p. 13–15, 2016.

ZHONG, L. *et al.* Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial functions in an Alzheimer's disease model. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1–16, 2019.

ZUROFF, L. *et al.* Clearance of cerebral A β in Alzheimer's disease: reassessing the role of microglia and monocytes. **Springer International Publishing**, 2017. v. 74